

616.81
HAR
P
2005 c.1



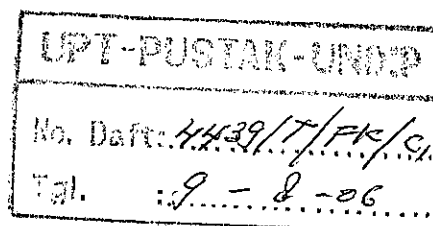
**PERAN ASAM URAT SEBAGAI INDIKATOR PERKEMBANGAN
PENYAKIT STROKE ISKEMIK AKUT TERHADAP HASIL
PEMERIKSAAN *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE
SCALE***

**KARYA AKHIR
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF**

**OLEH :
HARTONO**

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT SARAF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO/ RS DR. KARIADI
SEMARANG**

2005



LEMBAR PENGESAHAN
KARYA AKHIR

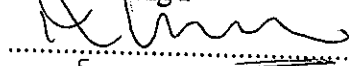
**PERAN ASAM URAT SEBAGAI INDIKATOR PERKEMBANGAN PENYAKIT
STROKE ISKEMIK AKUT TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN *NATIONAL
INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE***

Oleh : **HARTONO**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF**

Disetujui oleh:

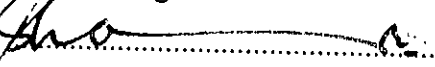
I. Pembimbing I



Dr. Endang Kustiowati, SpS (K)

NIP : 140 161 149

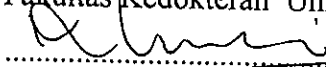
Pembimbing II



Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, SpS (K)

NIP : 130 701 411

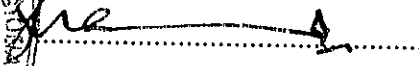
II. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang



Dr. Endang Kustiowati, SpS (K)

NIP : 140 161 149

III. Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang/ RSUP Dr.
Kariadi Semarang



Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, SpS (K)

NIP : 130 701 411



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan karunianya kepada kita semua, sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tugas-tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Universitas Diponegoro Semarang.

Dalam rangka melengkapi tugas tersebut, maka tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialisasi yang kami tempuh. Adapun judul tesis saya adalah "Peran Asam Urat Sebagai Indikator Perkembangan Penyakit Stroke Iskemik Akut Terhadap Hasil Pemeriksaan *National Institutes Of Health Stroke Scale (NIHSS)* ". Dengan tesis ini saya berharap dapat memberikan sumbangan bagi masyarakat maupun pihak rumah sakit dalam pengetahuan terutama mengenai stroke iskemik.

Dalam kesempatan ini, saya ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh guru saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di Bidang Ilmu Penyakit Saraf .

Pertama-tama ucapan terima kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K) selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat menuntut pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K) selaku pembimbing materi serta metodologi dalam penelitian ini yang tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan bimbingan dan petunjuk hingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), selaku pembimbing materi dalam penelitian ini yang telah meluangkan waktu dan tenaga, memberikan bimbingan dan pengarahan hingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Dani Rahmawati, Sp.S, sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan perhatian kepada saya dalam upaya menyelesaikan pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), Bapak Dr. Setiawan, Sp.S(K), Bapak Dr. Soedomo Hadinoto, Sp.S(K)(Alm), Bapak Dr. RB.Wirawan, Sp.S(K), Bapak Dr. Amin Husni, Sp.S(K), MSc., Ibu Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, Sp.S(K), MSc., Bapak Dr. M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Bapak Dr. Y. Mardiyanto, Sp.S, Bapak Dr. Soetedjo, Sp.S(K), Dr. Dodik Tugasworo, Sp.S, Dr. Dani Rahmawati, Sp.S, Dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S dan Dr. Retnaningsih, Sp.S, Dr. Hexanto Muhartomo, Sp.S, M. Kes yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang serta Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal, Poliklinik Saraf, Poliklinik EEG-EMG, dan juga Bapak Sibud, Bapak Swastomo Djaya serta Ibu Dwi Yulastuti yang telah banyak membantu saya dalam mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Ucapan terima kasih ini secara khusus saya sampaikan kepada kedua orang tua dan mertua, kakak-kakak saya tercinta yang telah banyak memberi bantuan dan dorongan moril maupun materiil untuk keberhasilan saya dalam mencapai cita-cita.

Ucapan terima kasih secara tulus juga saya sampaikan kepada istri tercinta dr. Nurhayati dan anak-anakku Althaf Zhafran Haidar & Aulia Ayu Fadhillah tercinta serta mamak dan mimik, saudara-saudara saya tersayang yang

dengan penuh pengertian, kesabaran dan cinta kasih telah banyak berkorban, memberi semangat dan dorongan baik moril maupun materiil sehingga penulisan tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada para pasien penelitian saya, atas kerja samanya yang baik saya ucapkan terima kasih yang mana penelitian ini tidak akan pernah ada tanpa kerja sama yang baik dari bapak maupun ibu sekalian.

Saya sadari bahwa tesis ini masih belum sempurna, untuk itu saya mengharapkan saran-saran dari semua pembaca, khususnya dokter spesialis saraf agar tesis ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini saya tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama dalam pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap saya yang kurang berkenan di hati. Semoga Allah swt selalu melindungi kita semua. Amin.

Semarang, Oktober 2005

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR BAGAN, TABEL DAN GAMBAR	vii
I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang penelitian.....	1
I.2. Rumusan masalah.....	2
I.3. Tujuan penelitian.....	3
I.4. Manfaat penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Anatomi dan fisiologi otak	4
II.2. Stroke	6
II.3. Klasifikasi stroke.....	6
II.4. Patofisiologi stroke Iskemik.....	7
II.4.1. Perubahan fisiologik pada aliran darah otak.....	7
II.4.2. Perubahan pada tingkat seluler.....	9
II.4.3. Edema serebral dan infrak otak.....	13
II.5. Prognosis stroke.....	14
II.6. Proses metabolisme asam urat.....	15
II.7. National Institute of Health Stroke Scale.....	22
II.8. Kerangka teori.....	23
III. METODOLOGI	24
III.1. Kerangka konsep.....	24
III.2. Hipotesis penelitian.....	24
III.3. Identifikasi variabel.....	24
III.4. Desain penelitian.....	24
III.5. Subyek penelitian.....	25
III.6. Tempat dan waktu penelitian.....	26
III.7. Jumlah sampel.....	27

III.8. Batasan operasional dan variabel.....	27
III.9. Analisa data.....	29
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
IV.1. Hasil penelitian	30
IV.2. Gambaran umum.....	30
IV.3. Data analisis	31
IV.4. Diskusi	34
V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	36
V.1 Kesimpulan.....	36
V.2 Saran.....	36
VI. KEPUSTAKAAN	37
LAMPIRAN.....	40
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR GAMBAR, TABEL DAN DIAGRAM

Gambar :

Gambar 1.	Mekanisme produksi ROS	13
Gambar 2.	Proses metabolisme asam urat	16

Tabel :

Tabel 1.	Distribusi pasien berdasarkan umur.....	30
Tabel 2.	Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin.....	30
Tabel 3.	Distribusi pasien berdasarkan funduskopi.....	31
Tabel 4.	Tabulasi silang jenis kelamin terhadap asam urat urat.....	32
Tabel 5.	Tabulasi silang asam urat terhadap NIHSS.....	32

Diagram :

Diagram 1.	Perubahan NIHSS terhadap asam urat.....	33
------------	---	----

ABSTRAK

PERAN ASAM URAT SEBAGAI INDIKATOR PERKEMBANGAN PENYAKIT STROKE ISKEMIK AKUT TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)*

LATAR BELAKANG

Insiden stroke di Amerika Serikat kurang lebih 500.000 – 700.000 orang/tahun dengan angka kematian kurang lebih 150.000 orang dengan angka kecacatan yang tinggi yang akan diderita pada waktu yang lama. Kurang lebih 31% pasien yang selamat ini memerlukan bantuan guna memenuhi aktifitas kehidupan sehari-harinya. Selama bertahun-tahun, asam urat telah digunakan sebagai penanda pada beberapa gangguan metabolik di praktek klinik, meski sampai saat ini peran asam urat sebagai antioksidan dari beberapa studi hasilnya masih kontroversi. Angel Chamorro et al (2002), dalam studi epidemiologinya telah menghasilkan hubungan langsung antara tingkat antioksidan asam urat alami dan risiko kejadian iskemik koroner dan serebrovaskuler. Kami melaporkan penelitian tentang peran asam urat sebagai indikator perkembangan penyakit stroke iskemik akut terhadap hasil pemeriksaan *NIHSS*.

TUJUAN

Untuk menganalisa hubungan antara konsentrasi serum asam urat yang terjadi pada pasien stroke iskemik akut dengan perkembangan penyakitnya yang diukur dengan *NIHSS*.

METODE

Penelitian ini merupakan studi prospektif. Pengambilan data primer dari semua pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

HASIL :

Subyek antara laki-laki dan perempuan menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kadar asam urat. ($X^2 = 8,548, p=0,003$). Subyek antara asam urat normal dan >normal menunjukkan perbedaan yang bermakna pada *NIHSS*. ($X^2 = 46,139, p=0,000$). Semakin tinggi kadar serum asam urat sewaktu masuk akan berpengaruh terhadap terjadinya perubahan skor *NIHSS*. Didapatkan adanya korelasi negatif yang bermakna pada kadar asam urat sewaktu masuk dengan perubahan skor *NIHSS* hari ke 7 ($p = 0,000$) Semakin tinggi kadar serum asam urat maka perubahan *NIHSS*nya semakin kecil dengan koefisien korelasi sebesar (0,498)

KESIMPULAN :

- Didapatkan adanya perbedaan yang bermakna perubahan skor *NIHSS* antara penderita yang masuk dengan kadar serum asam urat normal dan tidak normal.
- Semakin rendah kadar serum asam urat saat masuk diharapkan akan menimbulkan perubahan terhadap skor *NIHSS* menjadi semakin baik.

Kata kunci : Asam urat, Stroke Iskemik, *NIHSS*.

I. PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Insiden Stroke di Amerika Serikat kurang lebih 500.000 – 700.000 orang/tahun dengan angka kematian kurang lebih 150.000 orang dengan angka kecacatan yang tinggi yang akan diderita pada waktu yang lama, pada saat ini diderita tidak kurang dari 3.000.000 orang. Pasien-pasien yang selamat dari Stroke ini mendapatkan kecacatan neurologik maupun fungsinya dengan berbagai derajat yang ada, termasuk paralisis, afasia, *vision loss*, defisit memori dan perubahan kepribadian. Kurang lebih 31% pasien yang selamat ini memerlukan bantuan guna memenuhi aktifitas kehidupan sehari-harinya.^{1,2}

Stroke Non Hemoragik umumnya disebabkan oleh trombosis atau emboli yang menyumbat aliran darah ke otak adalah kurang lebih 83% dari keseluruhan stroke, 17% sisanya merupakan stroke hemoragik yang meliputi perdarahan intra serebral dan perdarahan sub arachnoid.^{1,2}

Selama bertahun-tahun, asam urat telah digunakan sebagai penanda pada beberapa gangguan metabolik di praktek klinik, meski sampai saat ini peran asam urat sebagai antioksidan belum dianggap penting. Manusia mengubah nukleotida purin yang utama, yaitu adenin dan guanin menjadi produk akhir asam urat yang diekskresikan keluar. Ekresi netto keseluruhan asam urat pada manusia yang normal berkisar rata-rata 400-600 mg/ 24 jam. Banyak senyawa yang terdapat secara alami dan digunakan dalam farmakologi mempengaruhi absorpsi dan sekresi natrium urat pada ginjal³. Konsentrasi plasma asam urat hampir 10 kali lipat lebih tinggi daripada antioksidan lain seperti vitamin C dan vitamin E. Terlebih lagi asam urat memiliki kapasitas antioksidan yang

lebih tinggi. Iskemik dan hipoksia dihasilkan pada penurunan kompetensi selular untuk mensintesa ATP. Iskemik juga menimbulkan perubahan xanthine dehidrogenase (XDH) menjadi xanthine oksidase (XO), yang sepertinya meningkatkan kalsium intraseluler dan pengaktifan protease. Jika aktivitas XDH tidak menghasilkan oksigen reaktif, maka reaksi XO merupakan sumber utama radikal bebas selama keadaan iskemik/ reperfusi. Pembahasan peran XO pada kerusakan otak adalah studi mengenai allopurinol sebagai XO inhibitor yang telah menunjukkan adanya efek proteksi melawan kerusakan reperfusi.^{4,5,6}

Studi epidemiologi telah menghasilkan hubungan langsung antara tingkat antioksidan asam urat alami dan resiko kejadian iskemik koroner dan serebrovaskuler.⁷ Meskipun demikian belum jelas apakah hubungan ini menunjukkan bahwa asam urat adalah faktor resiko independen iskemik atau hanya mewakili penanda penyakit aterosklerosis. Apakah konsentrasi asam urat pada onset gejala iskemik mempengaruhi beratnya stroke juga perlu dijelaskan. Anggapan relevansi tekanan oksidatif pada pasien dengan iskemik otak dan kapasitas antioksidan asam urat, peneliti mengarahkan pertanyaan ini pada pasien dengan stroke iskemik akut.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Bertolak dari uraian diatas permasalahan dirumuskan sebagai berikut :

- a. Apakah kadar serum asam urat pada pasien stroke iskemik akut lebih tinggi dari nilai normal?
- b. Apakah tingginya serum asam urat pada pasien stroke iskemik akut mempunyai makna untuk dipergunakan sebagai indikator perkembangan penyakitnya.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Untuk menganalisa hubungan antara konsentrasi serum asam urat yang terjadi pada pasien stroke iskemik akut dengan perkembangan penyakitnya yang diukur dengan NIHSS.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan dapat berguna untuk bisa memperkirakan perkembangan setiap pasien stroke karena hal ini memungkinkan kita untuk :

1. Menambah wawasan pengetahuan mengenai asam urat sebagai prediktor tingkat kesembuhan.
2. Memberikan masukan pada pembuat kebijakan agar asam urat dijadikan pemeriksaan rutin pada penderita stroke.

II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. ANATOMI DAN FISILOGI OTAK

Berat otak manusia dewasa kira-kira 1.500 gram, merupakan 2 % dari berat badan total, tetapi otak memerlukan 20 % dari seluruh kebutuhan oksigen tubuh dalam keadaan istirahat. Kebutuhan oksigen yang relatif besar dan aktifitas metabolik otak yang terjadi terus menerus, dibandingkan dengan cadangan energi otak yang kecil, maka untuk integritas struktural dan fungsionalnya, otak sangat bergantung pada konstannya sirkulasi darah otak yang memberi oksigen dan glukosa, serta mengangkut sisa-sisa produk metabolisme dari otak. Hilangnya suplai darah ke otak dalam beberapa menit, dapat merusak jaringan otak. Kenyataan tersebut, merupakan bukti bahwa otak merupakan organ penting dan rumit dalam kebutuhan suplai darah, dibanding organ lain pada tubuh manusia.⁸

Dalam keadaan fisiologis otak membutuhkan oksigen 600 ml dan glukosa 100 mg yang hanya dapat dibawa melalui 100 ml darah. Ini berarti bahwa 20 % dari curah jantung harus beredar ke otak setiap menitnya, oleh karena otak tidak mempunyai cadangan glukosa maupun oksigen. Jumlah darah yang mengalir di otak, atau yang lazim disebut *Cerebral Blood Flow (CBF)* adalah 50 ml setiap 100 gram jaringan otak setiap menit. Bila aliran darah menurun sampai dengan 20 ml per 100 gram setiap menitnya, maka timbul perubahan (kelainan) dari gelombang rekam otak, bila aliran darah akan menurun lebih lanjut sampai dengan 10 ml per 100 gram setiap menit, akan terjadi gangguan fungsi otak yang lebih berat dan bila menurun sampai 5 ml per 100 gram, maka jaringan otak tidak akan bertahan hidup lebih lama. Bila aliran darah otak turun sampai dibawah 10 ml/100 gram /menit merupakan ambang kritis mulainya kerusakan sel yang

ireversibel. Disamping terjadi perubahan aktifitas listrik neuron, terjadi pula perubahan metabolisme serebral.⁸

Glukosa adalah suatu sumber energi yang dibutuhkan otak, bila dioksidasi maka akan dipecah menjadi CO₂ dan H₂O. Secara fisiologis 90 % glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara komplit, hanya 10 % yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob (siklus Krebs) adalah 38 mol ATP permol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob dihasilkan hanya 2 mol ATP per mol glukosa. Energi ini diperlukan untuk kelangsungan integritas neuron yaitu kerja dari pompa sodium yang mengeluarkan natrium dan kalsium ke ruang ekstra seluler dan mempertahankan ion kalium dalam sel. Kadar Kalium intra seluler 20 – 100 kali lebih tinggi dari pada ekstra seluler dan di intraseluler kadar natrium 5 – 15 kali lebih kecil dibandingkan ekstra seluler. Ion kalium berperan dalam perangsangan membran dan dalam pengaturan resistensi pembuluh darah serebral pada tingkat prekapiler.^{8,9}

Selain itu ion kalsium juga ambil bagian dalam patogenesis dari vasospasme. Patofisiologi stroke mencakup dua rangkaian proses meliputi^{8,9}

1. Vaskuler, secara hematologis atau kardiak yang menyebabkan pengurangan dan perubahan pada aliran darah lokal otak.
2. Perubahan seluler kimiawi yang disebabkan oleh iskemia dan menimbulkan nekrosis neuron, glia dan sel-sel otak yang lainnya.

II.2. STROKE

Menurut WHO pada tahun 1986 definisi stroke adalah “Tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler”⁸

II.3 KLASIFIKASI STROKE

Dikenal bermacam-macam klasifikasi stroke. Semuanya berdasarkan atas gambaran klinik, patologi anatomi, sistem pembuluh darah dan stadiumnya.

Dasar klasifikasi yang berbeda-beda ini perlu, sebab setiap jenis stroke mempunyai cara pengobatan, preventif dan prognosis yang berbeda, walaupun patogenesisnya serupa.

Klasifikasi modifikasi Marshall:

I. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya

1. Stroke Iskemik

- a. Transient Ischemi Attak (TIA)
- b. Trombosit serebri
- c. Emboli serebri

2. Stroke Hemoragik

- a. Perdarahan intra serebral
- b. Perdarahan subarahnoid

II. Berdasarkan stadium/pertimbangan waktu

- a. TIA
- b. Stroke-in-evolution
- c. Completed stroke

III. Berdasarkan system pembuluh darah

1. Sistem karotis
2. Sistem vertebro-basilar¹⁰

Berdasarkan sindroma klinis yang berhubungan dengan lokasi lesi otak, Banford dkk (1991) mengemukakan klasifikasi stroke menjadi 4 sub tipe :

1. TACI (Total anterior circulation infarct).
2. PACI (Partial anterior circulation infarct).
3. POCI (Posterior circulation infarct).
4. LACI (Lacunar infarct).

Berdasarkan etiologi TOAST (The Trial of ORG 10172 in Acute Stroke treatment) mengklasifikasikan dalam lima sub tipe stroke iskemik : 1. Large artery atherosclerosis ; 2. Cardioemboli; 3. Small vessel occlusion; 4. Stroke of other determined etiology; dan 5. stroke of undetermined etiology. Klasifikasi ini ditetapkan dengan melihat klinis dan hasil pemeriksaan laboratoris penunjang¹¹.

II.4 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

II.4.1. PERUBAHAN FISILOGIK PADA ALIRAN DARAH OTAK

Pada fase akut, perubahan terjadi pada aliran darah otak. Pada daerah yang terkena iskemia, aliran darah menurun secara signifikan. Secara mikroskopik daerah yang iskemik (penumbra) yang pucat ini akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis dibagian luar, yaitu daerah yang disebut sebagai "*luxury perfusion*" karena melebihi kebutuhan metabolik, sebagai akibat mekanisme sistim kolateral yang mencoba mengatasi keadaan

iskemia. Di daerah sentral dan focus iskemik ini terdapat inti yang terdiri atas jaringan nekrotik atau jaringan dengan tingkat iskemia yang terberat.

Konsep “penumbra iskemia” merupakan sandaran dasar pada pengobatan stroke, karena merupakan manifestasi terdapatnya struktur seluler neuron yang masih hidup dan mungkin masih reversible apabila dilakukan pengobatan yang cepat.

Usaha pemulihan daerah penumbra dilakukan dengan reperfusi harus tepat waktunya supaya aliran darah kembali ke daerah iskemia tidak terlambat, sehingga neuron penumbra tidak mengalami nekrosis.

Komponen waktu ini disebut sebagai “*therapeutic window*” yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi sehingga neuron ini dapat diselamatkan. Perlu diingat di daerah penumbra ini sel-sel neuron masih hidup akan tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang, pompa-pompa ion sangat minimal mengalami proses depolarisasi neuronal.

Perubahan lain yang terjadi adalah kegagalan autoregulasi di daerah iskemia, sehingga respons arteriole terhadap perubahan tekanan darah dan oksigen / karbondioksida menghilang. Selain itu mekanisme patologi lain yang terjadi pada aliran darah otak adalah berkurangnya aliran darah seluruh hemisfer di sisi yang sama dan juga di sisi hemisfer yang berlawanan (*diaschisis*) dalam tingkat yang lebih ringan.

Disamping itu di daerah “*mirror area*” pada sisi kontra lateral hemisfer, mengalami proses *diaschisis* yang relatif paling terkena dibanding sisi lainnya, dan juga pada sisi kontralateral hemisfer serebri (*remote area*).

Perubahan aliran darah otak bersifat umum/ global akibat stroke ini disebut *diaschisis* (Meyer et al.), yang merupakan reaksi global terhadap aliran darah otak

berkurang/menurun. Kerusakan hemisfer terutama/ lebih besar pada sisi yang tersumbat. Proses ini diduga karena pusat di batang otak (yang mengatur tonus pembuluh darah di otak) mengalami stimulasi sebagai reaksi terjadinya sumbatan atau pecahnya salah satu pembuluh darah sistem serebrovaskuler, didasari oleh mekanisme neurotransmitter dopamin atau serotonin yang mengalami perubahan keseimbangan mendadak saat stroke.

Proses diaschisis berlangsung beberapa waktu (hari sampai minggu) tergantung luasnya infark. Mekanisme proses ini diduga karena perubahan global dan pengaturan neurotransmitter. Perubahan-perubahan ini tampak secara eksperimental maupun dengan pemeriksaan PET scan, akan tetapi tidak ada manifestasi klinik sebagai akibat dari diaschisis maupun iskemia pada daerah hemisfer kontralateral¹¹.

II.4.2 PERUBAHAN PADA TINGKAT SELULER

Perubahan yang kompleks terjadi pada tingkat seluler/mikrosirkulasi yang saling berkaitan. Secara eksperimental perubahan ini telah banyak diketahui, akan tetapi pada keadaan sebenarnya pada manusia (*in vivo*) ketepatan ekstrapolasi sulit dipastikan. Astrup dkk (1981) menunjukkan bahwa pengaruh iskemia terhadap integritas dan struktur otak pada daerah penumbra terletak antara batas kegagalan elektrik otak (*electrical failure*) dengan batas bawah kegagalan ionik (*ion-pump failure*). Selanjutnya dikatakan bahwa aliran darah otak dibawah 17cc/100g otak/menit, menyebabkan aktivitas otak listrik berhenti walaupun kegiatan "*ion-pump*" masih berlangsung.

Sedangkan Hakim (1998) menetapkan bahwa neuron penumbra masih hidup jika CBF berkurang dibawah 20cc/100 gram otak/menit dan kematian neuron akan terjadi bila CBF dibawah 10cc/100gram otak/menit.

Daerah penumbra pada "*misery perfusion*" ini jika aliran daerahnya dicukupi kembali sebelum "*therapeutic window*", dapat kembali normal dalam waktu singkat. Sedangkan sebagian lesi tetap akan mengalami kematian setelah beberapa jam atau hari setelah iskemik otak temporer.

Dengan kata lain di daerah "*iskemik core*" kematian sudah terjadi sehingga mengalami nekrosis akibat kegagalan energi (*energy failure*) yang secara dahsyat merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis), dilain pihak pada daerah penumbra jika terjadi iskemia berkepanjangan sel tidak dapat lagi mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel, yang secara akut timbul melalui proses apoptosis: disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut "*programmed cell death*"

Kumpulan sel-sel ini sebagai "*selectively vulnerable neuron*" seperti pertama kali dilaporkan Kirini (1982) dan Pulsmelli (1982) dan diuraikan oleh Kogure dan Kato (1992) pada percobaan dengan binatang. Pada neuron-neuron tersebut terdapat hirarkhi sensitifitas terhadap iskemia diawali pada daerah hypokampus CA1 dan sebagian kolikulus inferior, kemudian jika iskemia lebih dari 5 menit (10-15 menit) akan diikuti oleh lapis 3 dan 5 dari Neocortex Striatum Septum, sektor CA3 hipokampus, talamus, korpus genikulatum medial dan substansia nigra. Meskipun ditemukan pada binatang, kenyataan ini menunjukkan bahwa daerah sistem limbik dan ganglia basal terdapat sel-sel yang sensitif terhadap iskemia.

Keadaan ini penting dalam hubungannya dengan stroke yang disertai dengan demensia. Hal yang juga menarik adalah bahwa sel-sel yang sensitif terhadap iskemia terutama merupakan bagian serabut yang terisi glutamat. Iskemia menyebabkan aktivitas

intra seluler Ca^{2+} meningkat hingga peningkatan ini akan menyebabkan juga aktivitas Ca^{2+} di “*synaptic cleft*” bertambah dengan akibat sekresi yang berlebihan dari *neurotransmitter* termasuk glutamat, aspartat dan kainat yang bersifat eksitotoksin.

Disamping itu Abe dkk (1987) yang diulas oleh Kogure (1992) membuktikan bahwa akibat lamanya stimulasi reseptor metabolik oleh zat-zat yang dikeluarkan oleh sel menyebabkan juga aktivasi reseptor neurotropik yang merangsang pembukaan Ca^{2+} *channel* yang tidak tergantung pada kondisi tegangan potensial membran seluler disebut “*receptor operated gate opening*” disamping terbukanya Ca^{2+} *channel* akibat aktivasi NMDA reseptor “*voltage operated gate opening*” yang telah terjadi sebelumnya. Kedua proses tersebut mengakibatkan masuknya Ca^{2+} *ion extra selluler* ke dalam ruang intraselluler. Jika proses berlanjut pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan membran sel dan rangka sel (*cytoskeleton*) melalui terganggunya proses fosforilase dari regulator sekunder sintesa protein, proses proteolisis dan lipolisis yang akan menyebabkan ruptur atau nekrosis.

Disamping neuron-neuron yang sensitif terhadap iskemia, kematian sel dapat langsung terjadi pada iskemia berat dengan hilangnya energi secara total dari sel karena berhentinya aliran darah. Disamping itu disintegrasi sitoplasma dan disrupsi membran sel juga menghasilkan ion-ion radikal bebas yang dapat lebih memperburuk keadaan lingkungan seluler^{11,12}

Pada konsentrasi tinggi , radikal bebas dan derivat radikal, non radikal reaktif spesies berbahaya untuk makhluk hidup dan menghancurkan seluruh konstitusi utama. Pada konsentrasi sedang, NO, anion superoksida dan ROS(*Reactive Oksigen Species*)

berperan penting dalam mediator regulator. Banyak dari respon yang diperantarai ROS, melindungi sel dari stress oksidatif dan mempertahankan hemostatis redox.¹³

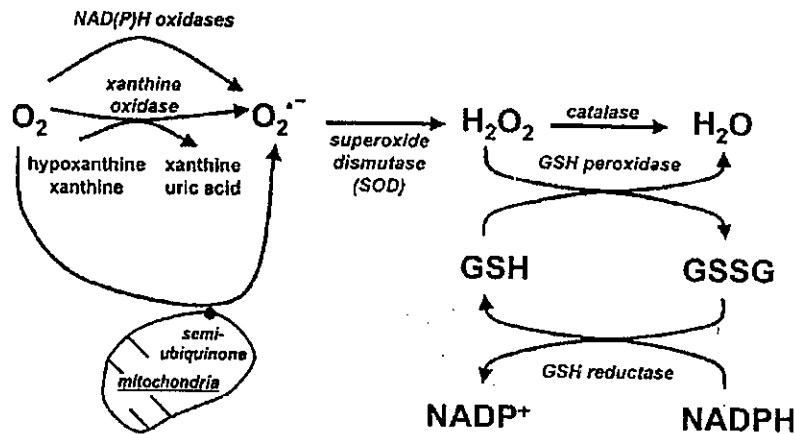
Proses fisiologik pengaturan redox sensitif melawan produksi berlebihan ROS dari berbagai sumber. Peningkatan jumlah ROS dapat bersifat umum maupun karena stimulus berlebih dari pengaturan oksidasi NAD(P)H karena mekanisme yang memproduksi ROS. Mekanisme terakhir ini meliputi produksi ROS dari mitokondria atau dari xantin oksidase.

1. Rantai transport electron mitokondria sebagai sumber ROS

Rantai transport electron mitokondria (ETC) adalah sumber relatif ROS . Bagian utama untuk reduksi dari molekul oksigen sampai superoksida adalah ubisemiquinone, komponen mitokondrial. Secara praktis semua sel dan jaringan mengadakan mekanisme ini secara kontinyu untuk menghasilkan superoksida dari oksigen.

2. Produksi ROS oleh xantin oksidase

Xantin oksidase menghasilkan superoksida dengan merubah hypoxantin menjadi xantin, dan xantin menjadi asam urat. Diperantarai oleh enzim xantin dehidrogenase dengan proteolitik. Dalam kondisi normal, xantin oksidase hanya berperan kecil dalam total produksi ROS. Bagaimanapun juga produksi ROS oleh xantin oksidase telah diteliti dalam TNF treated endothelial cel dan telah diterapkan sebagai sumber utama dari stress oksidatif dalam berberapa kondisi seperti iskemi dan reperfusi.



Gambar 1: Mekanisme produksi ROS (Reactive Oxygen Species) mitokondria xantin oksidase.

Anion superoksida dibentuk oleh reduksi molekul oksigen. Proses ini diperantarai oleh enzim seperti NAD(P)H oksidase dan xantine oksidase atau tidak secara enzimatik oleh senyawa reaktif seperti senyawa semi-ubiquinone dari rantai transport elektron mitokondria. SODs superoksida secara enzimatik menjadi jenis hydrogen peroksida nonradikal dan oksigen tunggal. Dengan adanya reduksi logam transisi (misalnya ion besi atau tembaga), hydrogen peroksida dapat diubah menjadi air dengan enzim katalase atau glutathion peroksidase. Pada reaksi glutathion peroksidase glutathion dioksidasi menjadi glutathion disulfide, yang dapat diubah kembali menjadi glutathion oleh glutathion reduktase pada proses yang memakai NADPH.¹³

II.4.3. EDEMA SEREBRAL DAN INFARK OTAK

Pada infark serebri yang cukup luas, edema serebri timbul akibat “*energy failure*” dari sel-sel otak dengan akibat perpindahan elektrolit (Na^+ , K^+) dan perubahan permeabilitas membran serta gradasi osmotik. Akibatnya terjadi pembengkakan sel disebut “*cytotoxic edema*”. Keadaan ini terjadi pada iskemia berat dan akut seperti hipoksia dan henti jantung. Selain itu edema serebri dapat juga timbul akibat kerusakan

sawar otak yang mengakibatkan permeabilitas kapiler rusak dan cairan serta protein bertambah mudah memasuki ruangan ekstraseluler sehingga menyebabkan edema vasogenik (*vasogenik edema*) (Klatzo 1967, diulas Bougainas dkk 1995). Efek edema jelas menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan akan memperburuk iskemia otak. Selanjutnya terjadi efek masa yang berbahaya dengan akibat herniasi otak ¹¹.

II.5. PROGNOSIS STROKE ^{7,8,10,14}

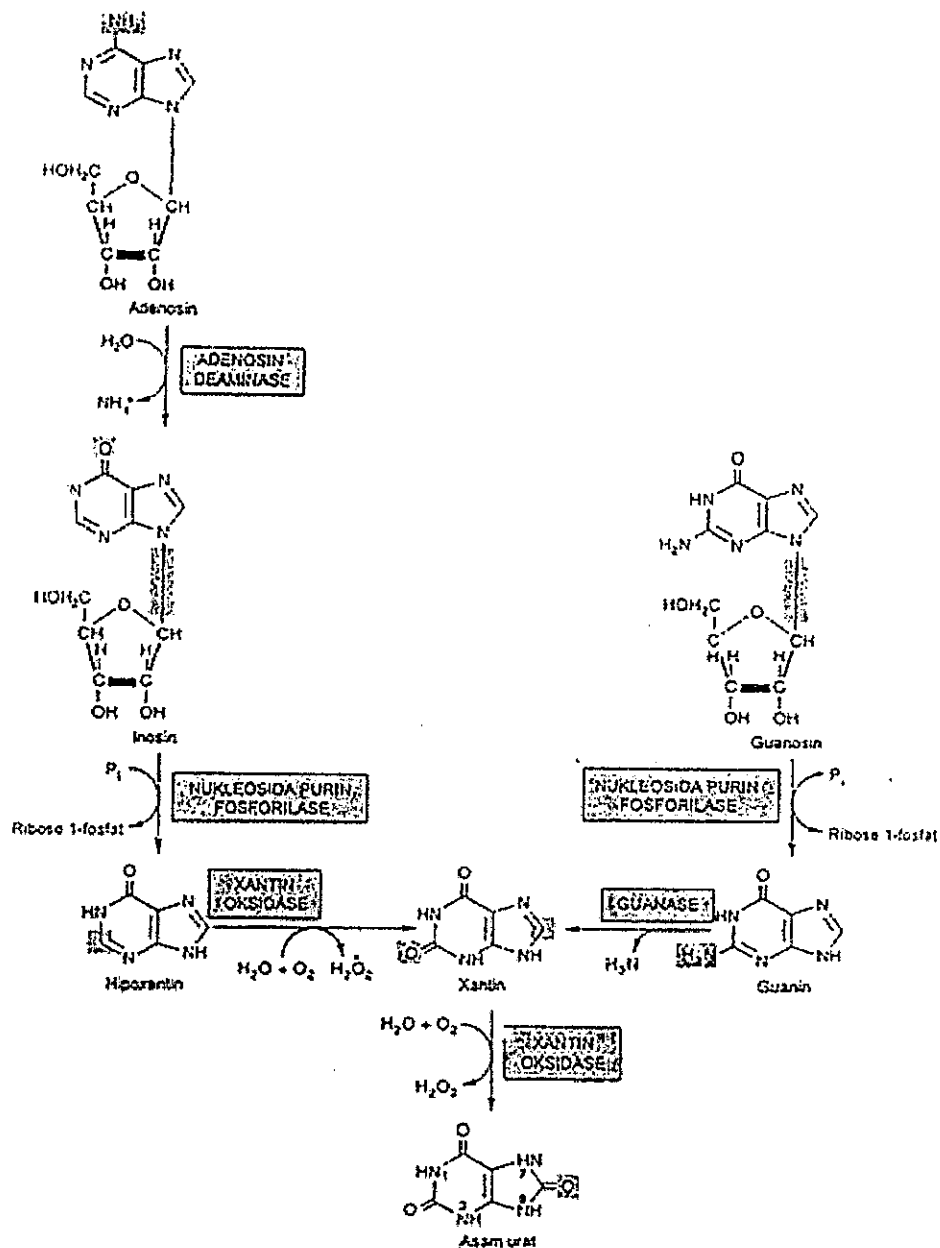
Sangat penting membedakan antara prognosis dan kesembuhan alamiah karena keduanya sangat berbeda. Kesembuhan alamiah merujuk pada perkembangan penyakit dari *onset* dan tidak diobati sedangkan prognosis merujuk kepada kemungkinan hasil yang didapatkan dari pengobatan yang diberikan setelah diagnosis pada pasien ditetapkan. Biasanya meskipun tidak selalu, prognosis lebih baik dibandingkan dengan kesembuhan alamiah. Pada kenyataannya tidak didapatkan kesembuhan alamiah (secara harfiah) karena meskipun pada negara sedang berkembang, pasien yang telah didiagnosis dengan stroke biasanya akan mendapatkan pengobatan minimal atau tanpa pengobatan serta tidak dilaporkan mengenai prognosis penyakit ini.

II.6. PROSES METABOLISME ASAM URAT PADA STROKE ISKEMIK³

Manusia mengubah nukleotida purin yang berasal dari makanan yang utama, yaitu adenin dan guanin, melalui senyawa serta reaksi yang terlihat dalam *gambar 2*, dimana produk akhirnya adalah asam urat yang diekskresikan keluar. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforolisis ikatan N- glikosida inosin dan guanisin, yang dikatalisasi oleh enzim nukleotida purin fosforilase, akan melepas senyawa ribosa 1- fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisasi masing-masing oleh enzim xantin oksidase dan guanase. Kemudian xantin teroksidase menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisasi oleh xantin oksidase.

Ekresi netto keseluruhan asam urat pada manusia yang normal berkisar rata-rata 400-600 mg/ 24 jam. Banyak senyawa yang terdapat secara alami dan digunakan dalam farmakologi mempengaruhi absorpsi dan sekresi natrium urat pada ginjal. Sebagai contoh, pemberian aspirin dengan dosis tinggi secara kompetitif akan menghambat ekresi maupun reabsorpsi urat.

Enzim urikase akan memecah asam urat dengan membentuk produk- akhir allantoin yang bersifat sangat larut dalam air. Namun demikian, karena manusia kurang mengandung enzim urikase, maka produk- akhir katabolisme purin pada mamalia adalah asam urat. Amfibi, burung dan reptil juga kurang memiliki enzim urikase, dan mengeskresikan asam urat serta guanin sebagai produk- akhir katabolisme purin.³



Gambar 2: Proses metabolisme asam urat dari nukleosida purin lewat basa purin hipoxantin, xantin dan guanin. Deoksiribonukleosida purin diuraikan melalui lintasan katabolik yang sama serta oleh enzim – enzim yang sama, dan semuanya ini terjadi dalam mukosa traktus gastrointestinalis mamalia.

Selama bertahun-tahun, asam urat telah digunakan sebagai penanda pada beberapa gangguan metabolik di praktek klinik, meski sampai saat ini efek antioksidan asam urat belum diterima. Antioksidan asam urat hampir 10 kali lipat lebih tinggi

daripada antioksidan lain seperti vitamin C dan vitamin E. Iskemia dan hipoksia dihasilkan pada penurunan kompetensi selular untuk mensintesa ATP. Iskemia juga menimbulkan perubahan xanthine dehidrogenase (XDH) menjadi xanthine oksidase (XO), yang akan meningkatkan kalsium intraseluler dan pengaktifan protease. Jika aktivitas XDH tidak menghasilkan oksigen reaktif, maka reaksi XO merupakan sumber utama radikal bebas selama keadaan iskemia/reperfusi. Pembahasan peran XO pada kerusakan otak adalah studi mengenai allopurinol sebagai XO inhibitor yang telah menunjukkan adanya efek proteksi melawan kerusakan reperfusi.^{4,5,6}

Angel Chamorro et al, dalam studi epidemiologi telah menghasilkan hubungan langsung antara tingkat antioksidan asam urat alami dan risiko kejadian iskemia koroner dan serebrovaskuler. Meskipun demikian belum jelas apakah hubungan ini menunjukkan bahwa asam urat adalah faktor risiko independen iskemia atau hanya mewakili penanda penyakit aterosklerosis. Apakah konsentrasi asam urat pada onset gejala iskemia mempengaruhi beratnya stroke juga perlu dijelaskan.⁷

Iskemia menimbulkan kerusakan metabolisme ATP, yang meningkatkan produksi dari produk-produk pemecahan purin seperti hipoxantin dan xantin yang berguna sebagai marker hipoksia jaringan. Hiposantin, santin dan asam urat telah diukur sebagai petanda dari iskemia.⁶ Marker-marker ekstraseluler ini telah dipelajari secara luas pada beberapa kondisi stress oksidatif klinis, termasuk asfiksia perinatal, sindroma distress respiratori akut, iskemia serebral dan preeklamsi. Ekskresi hipoxantin dan xantin urin dinilai dengan high-performance liquid chromatogafy pada 30 pasien dengan sindrom koroner akut dan pada 30 orang control dengan umur dan jenis kelamin yang sesuai. Asam urat merupakan racun ginjal dan merupakan penyebab gagal ginjal intrinsik

terbanyak.¹⁵ Sebagai kesimpulan, peningkatan level produk-produk pemecahan ATP, hipoxantin dan xantin terobservasi pada bermacam-macam kondisi hipoksia klinis.^{6,16}

Dikarenakan peran pentingnya dalam control pengelompokkan nukleotida, metabolisme purin penting sekali dalam beberapa kondisi klinis. Produk-produk pemecahan purin hipoxantin dan xantin dapat dengan cepat melewati membrane sel dan terakumulasi pada cairan ekstraseluler, dipertimbangkan sebagai marker iskemia ekstraseluler pada iskemia otak tikus dan pada sindrom distres respiratori orang dewasa (ARDS). Di bawah kondisi hipoksia jaringan, ATP dipecah menjadi ADP, AMP, inosine, hipoxantin dan xantin. Resintesa ATP yang tidak adekwat di bawah kondisi iskemia juga bertanggung jawab terhadap peningkatan konsentrasi nukleotida-nukleotida dan basis purin.

Kadar hipoxantin dan xantin pada cairan ekstraseluler telah diteliti secara luas pada beberapa kondisi klinis dengan stres oksidatif, termasuk asfiksia perinatal, ARDS, iskemia serebral, hipertermia tumor dan preeklamsi.

Hipoksia dan iskemia merangsang perubahan dari XDH ke XOD (Xantin Oxidase) dan menaikkan pemecahan ATP ke produk-produk pemecahan purin seperti inosine, hipoxantin, dan xantin. Akumulasi substrat-substrat purin ini lebih lanjut mengaktifkan perubahan dari enzim xantin oksidoreduktase ke bentuk oksidase. Sebagai hasil dari aktifitas XOD terhadap hipoxantin, sebuah ion radikal (O_2^-) dan hydrogen peroxide (H_2O_2) dihasilkan sebagai produk yang dirubah menjadi hidroksi radikal (OH) yang agresif. Produk akhir dari metabolisme purine adalah asam urat. Sesuai dengan gambaran ini adalah fakta bahwa inhibisi XOD oleh allopurinol telah ditunjukkan untuk

memberi perlindungan dari kerusakan yang disebabkan reperfusi jantung, liver, intestinal, dan jaringan otak.¹⁷

Setelah kerusakan jaringan yang mengikuti pengurangan ATP, ada ekskresi berlebihan yang berlangsung lama dari hipoxantin dan xantin pada urin paling sedikitnya 2-3 hari, sedangkan perubahan pada plasma berakhir dalam 4 jam. Pola ekskresi yang memanjang ini tersebar pada cairan tubuh yang lain, termasuk serebrospinal dan cairan amnion. Perbedaan-perbedaan pola ekskresi antara plasma dan cairan tubuh yang lain ini disebabkan proses yang berbeda. Sirkulasi cepat dari darah menyebabkan penghentian peningkatan kejadian dalam beberapa jam. Iskemia dan reperfusi merangsang respon inflamasi pada beberapa jaringan. Neutrofil melekat pada endothelium dimana mereka diaktifkan oleh mediator-mediator inflamasi yang dikeluarkan saat iskemia dan menghasilkan spesies-spesies oksigen reaktif. Aktivasi netrofil merubah XDH endotelial menjadi XOD, lebih lanjut memberi kontribusi dalam menghasilkan spesies oksigen reaktif.

Mungkin bahwa iskemia menyebabkan akumulasi produk-produk pemecahan purin dan menyebabkan perubahan XDH ke XOD. XOD dan substrat-substratnya, hipoxantin dan xantin, terlihat memberikan kontribusi terhadap stress oksidan. Karena itu, kadar hipoxantin dan xantin menjadi marker iskemia ekstraseluler. Yang pada akhirnya akan meningkatkan pula kadar asam urat pada asfiksia neonatus. Peningkatan asam urat juga terjadi pada : keganasan, Reye Sindroma, Sindroma Down, Psoriasis, anemia sikel sel.¹⁷

Angel Chamorro et all, dalam studinya yang menggambarkan hubungan antara konsentrasi asam urat dalam darah dan tingkat beratnya stroke iskemik. Temuan utama

peningkatan konsentrasi asam urat memberikan kapasitas anti oksidan efisien yang menurunkan reperfusi klinis iskemik otak.²¹

Ada beberapa data percobaan yang mendukung temuan ini sejak penandaan peningkatan konsentrasi asam urat disebutkan dalam model iskemik fokal tikus. Peningkatan ini telah menambah pengubahan XDH ke XO dalam jaringan iskemik atau dalam sel endotel. Asam urat juga melindungi neuron hipocampal tikus melawan kematian sel yang dipicu glutamat. Pada studi ini, neuron yang diperlakukan menekan akumulasi oxyradical, meningkatkan stabilitas keseimbangan kalsium, dan menjaga fungsi mitokondria. Pada studi yang lain, asam urat sangat efektif dalam penekanan reaksi Fenton dan detoksi OH⁻ dan peroxyxynitrite, memberikan penekanan pada membran lipid peroksidasi. Total potensial plasma radikal peroksil yang rendah berkaitan pada penderita dengan stroke dengan volume lesi yang lebih besar pada MRI dan kerusakan neurologis yang lebih besar pula.²²

Angel Chamorro et al menekankan pada variabel model regresi logistik seperti kreatinin, sodium, riwayat penyakit ginjal, dan penggunaan diuretik. Variasi konsentrasi asam urat antar individu mungkin berkaitan dalam keseimbangan cairan dan fungsi ginjal. Untuk mengontrol potensial pembiasan ini, asam urat diukur pada penderita rawat inap sebelum konsentrasinya dapat terbias oleh intensitas penggantian cairan atau pengaturan yang bermacam-macam pada terapi medis. Sebagai tambahan, bahwa keterlambatan rawat inap yang berlebihan mungkin menghasilkan immobilisasi/rhabdomyolisis pada beberapa penderita. Meskipun demikian, Chamorro et al membatasi studi pada penderita dengan gejala yang timbul <72 jam, 80 % dan 95 % dari penderita yang dirawat inap dalam 24 atau 48 jam pertama dari onset klinis. Chamorro et al,

meyakinkan untuk mencatat bahwa tingkat asam urat tidak berkaitan dengan keterlambatan rawat inap.⁷

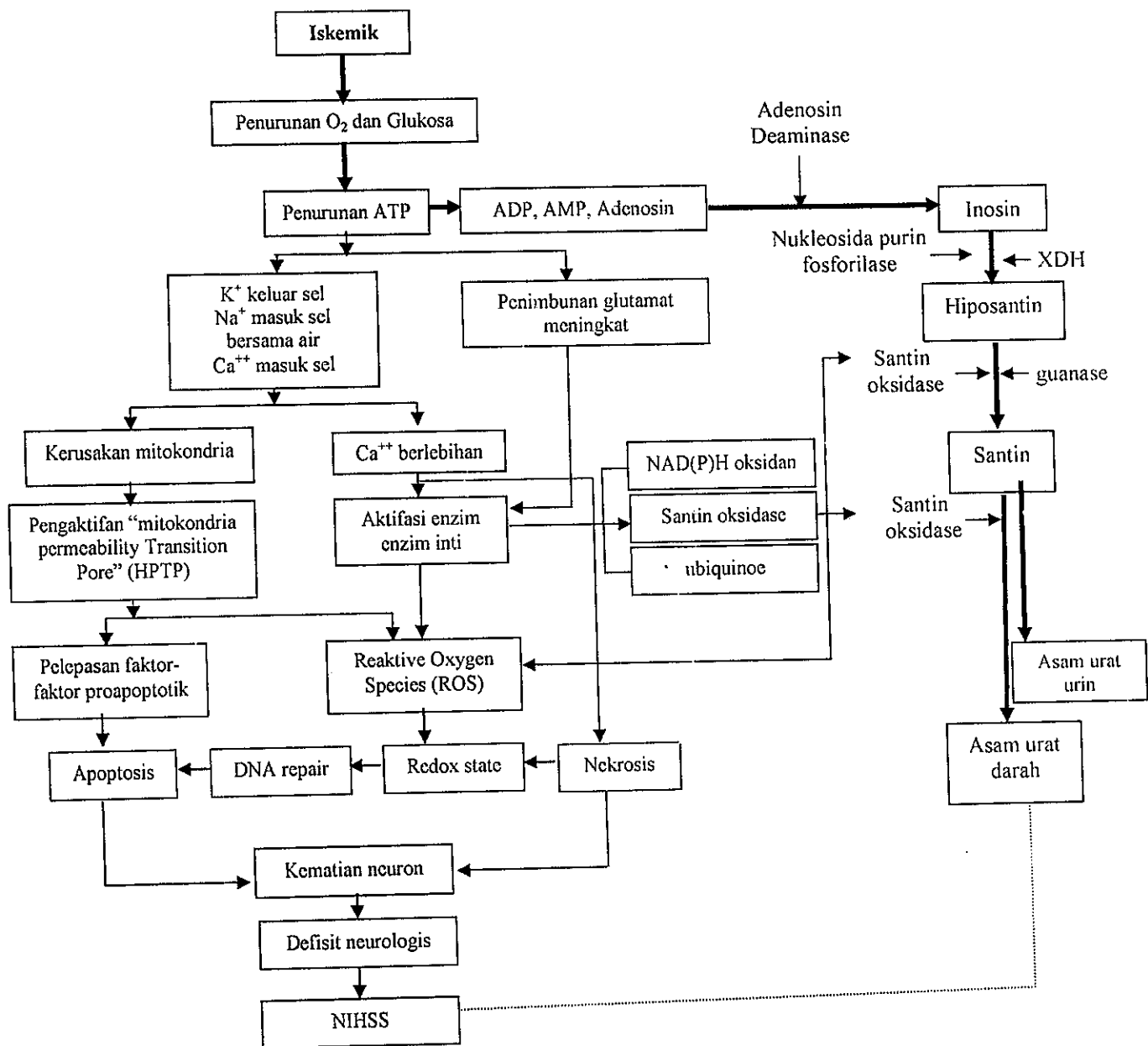
Kesimpulannya pada studi Chamorro et al, yang mendukung pandangan bahwa kapasitas anti oksidan asam urat merupakan faktor independen yang memperbaiki prognosis penderita dengan stroke iskemik akut.

Sementara pada beberapa budaya kuno minum air kemih disarankan sebagai latihan kesehatan, sangat berat untuk memimpikan sukses dari rekomendasi ini pada masyarakat modern. Meskipun demikian studi Chamorro et al, memberi semangat terhadap penelitian tentang terapi antioksidan pada penderita stroke iskemik akut.⁷

II.7. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)²³

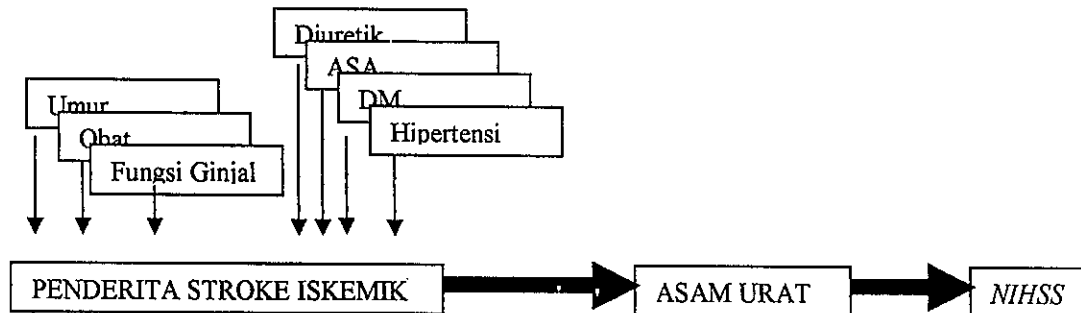
National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan pemeriksaan defisit neurologis pada pasien pasca stroke, mempunyai sifat kuantitatif (skor 0-42), dan meliputi pemeriksaan : derajat kesadaran, gerak mata konyugat horizontal, lapangan pandang, paresis wajah, kekuatan motorik, ataksia sensorik, bahasa, disartri, dan neglek. (lihat lampiran).

II.8. KERANGKA TEORI



III. METODOLOGI²⁴

III.1. KERANGKA KONSEP



III.2. HIPOTESIS PENELITIAN

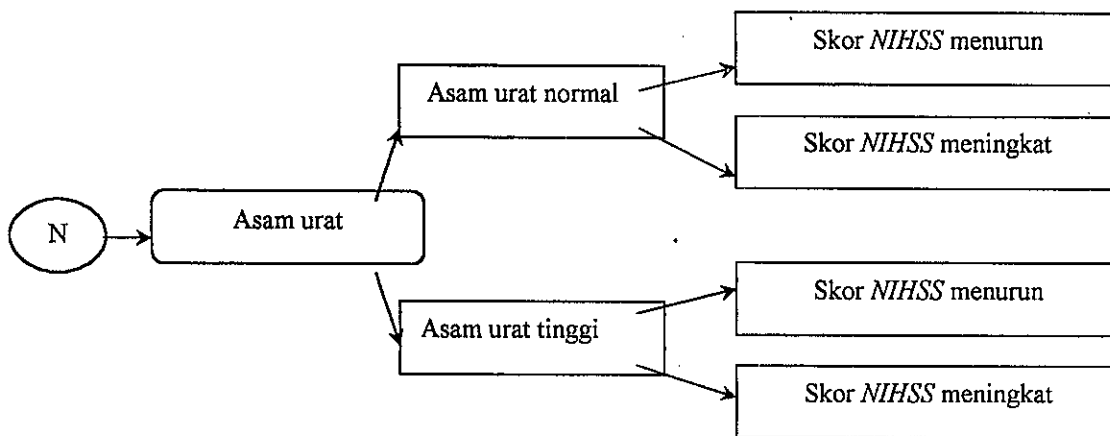
Ada perbedaan kadar asam urat pada pasien stroke iskemik akut yang *NIHSS*nya membaik merupakan indikator baik terhadap perkembangan penyakitnya.

III.3. IDENTIFIKASI VARIABEL

- Variabel tergantung : Skor *NIHSS*
- Variabel bebas : asam urat dalam darah

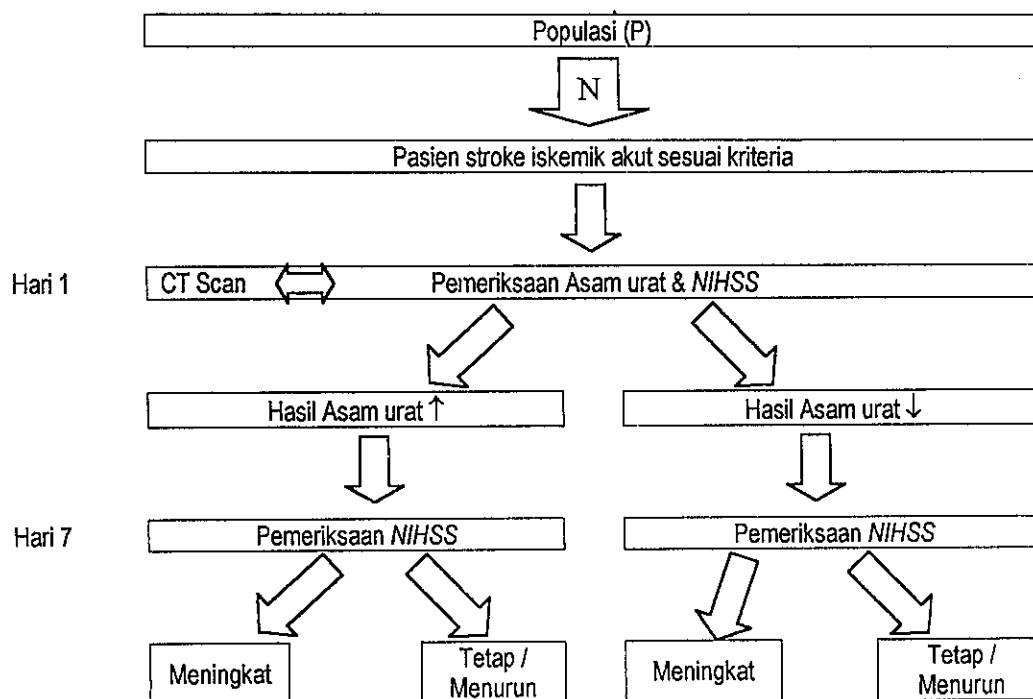
III.4. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan study prospektif. Pengambilan data primer dari semua pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Pasien dikelola sesuai dengan protap. Pasien dinilai kadar asam urat dengan menggunakan metode “*URCA*” dan dinilai derajat defisit neurologisnya dengan penilaian *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*.



III.5. SUBYEK PENELITIAN :

III.5.1 Alur penelitian :



III.5.2 Kriteria inklusi :

- Pasien stroke iskemik akut dengan onset < 72 jam yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang.
- Pasien / keluarga setuju sebagai peserta penelitian.

III.5.3. Kriteria eksklusi :

- a. Tidak dilakukan CT scan
- b. Penderita stroke campuran : infark dan hemoragik
- c. Stroke ulang
- d. “*Stroke like syndrome*” : SOL, infeksi SSP
- e. Gangguan fungsi ginjal
- f. Pemakaian obat- obatan : diuretik, ASA, β bloker
- g. Pemakai alkohol
- h. Penyakit gout

III.5.4. Kriteria drop out :

- a. Pulang paksa sebelum hari ke 10
- b. Mengalami komplikasi selama penelitian

III.6. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN :

Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang di mulai bulan Oktober 2004 sampai Oktober 2005 dengan semua sampel diperiksa yang meliputi jadual kegiatan sebagai berikut : persiapan, pengumpulan data dan penyusunan laporan.

Jadwal Penelitian

Jadwal penelitian	Juli- Sep 2004	Okt'04-Sep'05	Okt 2005	Okt- Nov 2005
Penelusuran pustaka dan pembuatan proporsal				
Pengumpulan data				
Analisa data				
Penyajian				

III.7. JUMLAH SAMPEL :

Perhitungan sampel :

Perhitungan sampel menurut Lemeshow :

$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times PO}{d^2}$$

N : besar sampel

$Z_{1-\alpha/2}$: tingkat kepercayaan (90%) = 1,65

P : perkiraan proporsi populasi (0,5)

Q : $1 - P = 1 - 0,5 = 0,5$

D : persentase point asumsi dari nilai yang sebenarnya (10%)

N = 68

III.8. BATASAN OPERASIONAL DAN VARIABEL :

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Kategori
1.	Stroke iskemik akut	Tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler dan sudah dilakukan CT Scan dengan hasil terdapat area hipoden pada parenchima otak	CT Scan	Ya, tidak
2.	Asam urat	Jumlah kadar asam urat dengan penghitungan pada darah vena dengan menggunakan reagen. Nilai normal darah. Pria : 3,4- 7,0mg%; Wanita : 2- 5,7mg% (stroke iskemik akut onset < 72 jam)	Reagen Flex	Tanpa kategori (data interval)
3.	NIHSS I	Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat Neurologist terdiri dari 13 item (lihat lampiran) hasil penilaian antara 0 – 42 (diukur Hari I)	Kuesener	0-42
4.	NIHSS II	Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat Neurologist terdiri dari 13 item (lihat lampiran) hasil penilaian antara 0 – 42 (diukur Hari VII)	Kuesener	0-42
5.	Derajat kesadaran	Penilaian umum reaksi pasien terhadap stimulus pemeriksa saat pertama kali diperiksa. 0=sadar penuh, 1=somnolen, 2=stupor, 3=koma	Kuesener	0, 1, 2, 3
6.	Menjawab pertanyaan	Menjawab dua pertanyaan. 0=menjawab benar kedua pertanyaan, 1= menjawab benar satu pertanyaan, 2=kedua jawaban salah	Kuesener	0, 1, 2
7.	Mengikuti perintah	Melakukan dua perintah. 0=melaksanakan dengan benar kedua perintah, 1= melaksanakan dengan benar satu perintah, 2=kedua perintah salah	Kuesener	0, 1, 2

8.	Gerakan mata konyugat horisontal	Kemampuan mata bergerak secara horisontal saat istirahat dan pada saat bergerak, pasien disuruh melirik ke kiri atau kanan, 0=normal, 1=gerakan abnormal hanya pada satu mata, 2=deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total pada kedua mata	Kuesener	0, 1, 2
9.	Lapangan pandang pada tes konfrontasi	Luas lapangan pandang, menghitung jari pada semua kuadran tiap mata ditest tersendiri, 0=tidak ada gangguan, 1=hemianopsi parsial, 2=hemianopsia total, 3=hemianopsia bilateral termasuk buta kortikal	Kuesener	0, 1, 2, 3
10.	Paresis wajah	Pasien diperiksa dengan melihat wajah pasien dan tidak adanya gerakan muka spontan, pergerakan wajah yang dievaluasi adalah gerakan volunter dengan menyuruh meringis atau tersenyum untuk menggerakkan garis nasolabial pada pasien dengan penurunan kesadaran dilakukan respon nyeri, 0=normal, 1=paresis ringan, 2=paresis parsial, 3=paresis total	Kuesener	0, 1, 2, 3
11.	Motorik lengan	Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 90° (duduk) 45° (berbaring) selama 10 detik, 0=tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua lengannya selama 10 detik, 1=lengan menyimpang kebawah sebelum 10 detik, 2=lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh, 3=tidak dapat melawan grafitasi, 4=tidak ada gerakan, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 3, 4, 9
12.	Motorik tungkai	Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 30° (berbaring) selama 5 detik, 0=tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua tungkainya selama 5 detik, 1=lengan menyimpang kebawah sebelum 10 detik, 2=lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh, 3=tidak dapat melawan grafitasi, 4=tidak ada grafitasi, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 3, 4, 9
13.	Ataksia anggota badan	Dilakukan pemeriksaan telunjuk hidung dan tumit lutut, 0=dapat melakukan secara benar, 1=dapat melaksanakan satu dari dua dengan baik, 2=pasien tidak dapat melaksanakan keempatnya dengan baik gerakan tidak akurat atau canggung atau buruk, 9=tidak dapat ditest	Kuesener	0, 1, 2, 9
14.	Sensorik	Pemeriksaan tusukan jarum pada bagian proksimal keempat anggota gerak dan mengatakan stimulus yang dirasakan, 0=tidak didapatkan defisit sensoris, 1=kehilangan sebagian, 2=defisit berat	Kuesener	0, 1, 2
15.	Bahasa terbaik	Mengidentifikasi benda dan membaca kalimat, 0=tidak ada afasia, 1=afasia ringan – sedang, 2=afasia berat, 3=diam saja	Kuesener	0, 1, 2, 3
16.	Disartria	Membaca dan mengucapkan kata-kata yang ada pada lembaran, 0=artikulasi normal, 1=disartria ringan – sedang, 2=disartria berat, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 9
17.	Neglect/tidak ada atensi	Rangsangan sensori dan visual yang kontinyu dari sisi kanan, 0=tidak ada, 1=parsial, 2=total	Kuesener	0, 1, 2

18.	Jenis Kelamin	Status kelamin yang ditentukan dengan observasi dan identitas diri.	Kuesener	1,2
19.	Umur	Umur adalah usia berdasarkan anamnesis / kartu identitas, dinyatakan dalam tahun, ditentukan dengan skala numerik interval.	Kuesener	Tidak dikode
20.	Diabetes melitus (DM) (25)	Diagnosis DM responden berdasarkan catatan medis penderita atau pemeriksaan Funduskopi dan gula darah (sesuai Konsensus Perkeni 2002), untuk penderita baru yaitu kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, gula darah 2 jam paska pembebanan ≥ 140 mg/dl.	Kuesener	Ya/ tidak
21.	Hipertensi (HT) (26)	Hipertensi ditentukan berdasarkan pemeriksaan Funduskopi dan tekanan darah saat dilakukan pemeriksaan atau dari catatan medis penderita ditemukan riwayat pengobatan anti hipertensi. Diagnosis berdasarkan kriteria JNC VII yaitu stadium I sistolik 140 – 159 mmHg atau diastolik 90 – 99 mmHg, stadium sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 100 mmHg.	Kuesener	Ya/ tidak
22.	Kelainan Jantung	Bila didapatkan riwayat penyakit jantung atau riwayat minum obat jantung atau konsul ke bagian jantung	Kuesener	Normal/ tidak normal
23.	Gangguan fungsi ginjal	Ketidakmampuan ginjal dalam melaksanakan fungsi filtrasi, reabsorpsi, sekresi, dan sintesa. Pada penelitian ini hanya dilakukan pengukuran kadar kreatinin plasma. Normal : 0,5-1,1 mg/dL.	Kuesener	Ya/ tidak
24.	Pemakai alkohol	Konsumsi minuman beralkohol >2 kali perhari	Kuesener	Ya/ tidak
25.	Pemakaian obat	Riwayat konsumsi diuretik, ASA, β bloker sebelum pemeriksaan asam urat	Kuesener	Ya/ tidak
26.	Penyakit gout	Penyakit heterogen dengan manifestasi peningkatan asam urat darah, serangan arteritis berulang, tophi, penyakit ginjal, nefrolitiasis asam urat	Kuesener	Ya/ tidak

III. 9. ANALISA DATA

Data yang diperoleh dilakukan koding dan tabulasi serta dianalisa dengan bantuan komputer menggunakan soft ware SPSS for Windows 10.0 selanjutnya diperiksa secara deskriptif dan dilakukan uji korelasi antar variabel asam urat dengan perubahan skor NIHSS, untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik yang sesuai.

IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

IV.1. HASIL PENELITIAN

IV.2. GAMBARAN UMUM

Penelitian ini melibatkan 156 pasien stroke iskemik yang dirawat di RS Dr.Kariadi Semarang, delapan belas pasien drop out meliputi 9 pasien pulang sebelum hari ke 7 & 6 pasien kelainan ginjal, 3 pasien mengalami Tumor. Dari 138 pasien yang diamati didapatkan 4 pasien meninggal dalam perawatan.

Distribusi pasien berdasarkan umur, pada penelitian ini dari 134 orang penderita stroke iskemik akut ternyata prevalensi stroke tertinggi pada usia dekade ke VI (61-70 tahun) sebanyak 43 orang (32%)(Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi pasien berdasarkan Umur.

Umur	N	Persen %
≤30	3	2,1%
31-40	7	5,3%
41-50	29	21,6%
51-60	40	30%
61-70	43	32%
≥71	12	9%
Total	134	100%

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin didapatkan 76 pasien laki-laki (56,7%) dan 59 pasien wanita (43,3%) (Tabel 2), dari data diatas terlihat bahwa penderita stroke lebih banyak laki-laki dari pada perempuan.

Tabel 2. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin.

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persen%
Laki-laki	76	56.7%
Wanita	58	43.3%
Total	134	100%

Distribusi pasien berdasarkan funduskopi didapatkan dari data bahwa penderita stroke iskemik akut 32 pasien Retinopati DM (23,9%), 76 pasien Retinopati Hipertensi (56,7%) dan 26 pasien normal (19,4%) (*Tabel 3*).

Tabel 3. Distribusi pasien berdasarkan funduskopi.

Funduskopi	N	Persen%
Retinopati DM	32	23,9%
Retinopati Hipertensi	76	56.7%
Normal	26	19.4%
Total	134	100%

IV.3. DATA ANALISIS

Baik laki-laki maupun wanita lebih banyak yang kadar asam uratnya normal (laki-laki 48,5%, wanita 27,6%). Meskipun demikian subyek antara laki-laki dan perempuan menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kadar asam urat. ($\chi^2 = 8,548$, $p=0,003$). Disini juga terlihat bahwa pada seluruh subyek yang merupakan penderita stroke iskemik akut, lebih banyak yang kadar asam uratnya termasuk kategori normal (76,1%)(*Tabel.4*). Pada penelitian ini sesuai dengan Cherubini et.al menemukan tingkat asam urat yang lebih rendah pada penderita rawat inap dengan stroke iskemik daripada kontrol yang sehat. Dan sesuai juga dengan Angel Chamorro et al, dalam studinya yang menggambarkan hubungan antara konsentrasi asam urat dalam darah dan tingkat beratnya stroke iskemik. Temuan utama dari studi ini adalah penderita stroke iskemik mengalami peningkatan asam urat 12 % tiap miligram per desiliter.^{7,19}

Tabel 4. Tabulasi silang jenis kelamin terhadap asam urat.

Katagori Asam Urat					
		Normal		> Normal	Total
Jenis kelamin	Laki-laki	N	65	11	76
		%	48,5%	8,2%	56,7%
	Wanita	N	37	21	58
		%	27,6%	15,7%	43,3%
Total		N	102	32	134
		%	76,1%	23,9%	100%

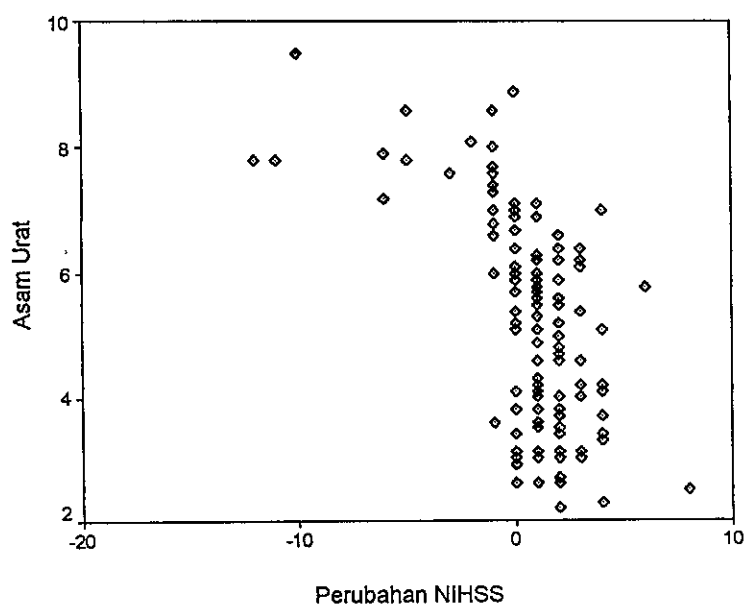
Subyek-subyek yang datang dengan asam urat normal lebih banyak skor *NIHSS*nya membaik (57,5%) dan subyek-subyek yang datang dengan asam urat diatas normal lebih banyak skor *NIHSS*nya memburuk (13,4%). Meskipun demikian antara asam urat normal dan diatas normal menunjukkan perbedaan yang bermakna pada *NIHSS*. ($\chi^2 = 46,139, p=0,000$). (Tabel.5)

Tabel 5. Tabulasi silang asam urat terhadap *NIHSS*.

Katagori NIHSS						
			Membaik	Tetap	Memburuk	Total
Asam urat	Normal	N	77	20	5	102
		%	57,5%	14,9%	3,7%	76,1%
	>Normal	N	9	5	18	32
		%	6,7%	3,7%	13,4%	23,9%
Total		N	86	25	23	134
		%	64,2%	18,7%	17,2%	100%

Dari analisis korelasi didapatkan kecenderungan bahwa semakin tinggi kadar serum asam urat sewaktu masuk akan berpengaruh terhadap terjadinya perubahan skor *NIHSS*. Didapatkan adanya korelasi negatif yang bermakna pada kadar asam urat sewaktu masuk dengan perubahan skor *NIHSS* hari ke 7 ($p = 0,000$) Semakin tinggi kadar serum asam urat maka perubahan *NIHSS*nya semakin kecil dengan koefisien korelasi sebesar $(0,498)$ (*Gambar.3*). Didapatkan kemaknaan yang sangat berarti antara asam urat dengan skor *NIHSS* maka dapat disimpulkan bahwa asam urat yang normal diharapkan skor *NIHSS*nya membaik. Hasil ini sesuai dengan patofisiologi stroke akut yang secara selular didapatkan suatu reaksi radang dengan dikeluarkannya sitokin proinflamasi IL-1 dan $\text{TNF } \alpha$.⁸ Perubahan skor *NIHSS* awal - hari ke 7 yang didapat menggambarkan perubahan derajat beratnya stroke iskemik yang diderita pasien, pada perubahan skor *NIHSS* didapat hasil yang bermakna, sehingga bila perubahan yang terjadi pada pasien kecil dapat terdeteksi dengan skoring *NIHSS* lebih mudah dideteksi.²³

Gambar 3 : Diagram pencar.



Spearman rho

$p: 0,000$

$r: 0,498$

IV.4. DISKUSI

Berdasarkan pengetahuan peneliti, ini adalah studi yang menggambarkan hubungan antara konsentrasi asam urat dalam darah dan tingkat beratnya stroke iskemik yang diperiksa dengan *NIHSS* pada penderita dalam jumlah subyek yang kecil dibandingkan penelitian sebelumnya.

Pada studi Angel Chamorro dan kawan-kawan sebelumnya dikatakan bahwa penderita stroke iskemik terdapat 12 % peningkatan asam urat tiap miligram per desiliter. Cherubini dan kawan-kawan menernukan tingkat asam urat yang lebih rendah pada penderita rawat inap dengan stroke iskemik daripada kontrol yang sehat. Perkiraan yang mempengaruhi pada penelitian ini adalah umur, tingkat kerusakan neurologis, ukuran infark, ras, obat- obatan (ASA, diuretik, β bloker), alkohol, penyakit gout dan gangguan fungsi ginjal, penanda penting dari respon fase akut stroke iskemik. Sedangkan faktor-faktor risiko lain kurang diperhitungkan karena keterbatasan peneliti dan metodologi yang dipergunakan.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan yang bermakna perubahan skor *NIHSS* antara penderita yang masuk dengan kadar serum asam urat normal dan tidak normal dan semakin rendah kadar serum asam urat saat masuk diharapkan akan menimbulkan perubahan terhadap skor *NIHSS* menjadi semakin baik. Hasil ini mengarah pada penelitian ini mendukung pandangan bahwa kapasitas anti oksidan asam urat merupakan faktor minor penderita dengan stroke iskemik akut.

Keterbatasan penelitian ini, subyek diambil seluruhnya dari rumah sakit rujukan sehingga kemungkinan belum mewakili subyek-subyek yang berada diluar jangkauan

rumah sakit rujukan oleh karena itu perlu penelitian lanjutan dengan variasi subyek dari berbagai sarana pelayanan kesehatan.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

V.1. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian terhadap 134 responden penderita stroke iskemik akut di RS Kariadi Semarang tentang peran asam urat sebagai indikator perkembangan penyakit stroke iskemik akut terhadap hasil pemeriksaan *National Institutes Of Health Stroke Scale (NIHSS)*, dapat ditarik kesimpulan

- Didapatkan adanya perbedaan yang bermakna perubahan skor *NIHSS* antara penderita yang masuk dengan kadar serum asam urat normal dan tidak normal.
- Semakin rendah kadar serum asam urat saat masuk diharapkan akan menimbulkan perubahan terhadap skor *NIHSS* menjadi semakin baik.

V.2. SARAN

- Penelitian lebih lanjut diperlukan sampel yang lebih banyak mewakili agar hasil penelitian ini dapat digeneralisasikan lebih baik.

KEPUSTAKAAN

1. Scott Silliman, M.D. Comprehensive Stroke Program at University of Florida. Health Acute Stroke Therapy With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. Available from: URL, :<http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1998journals/november98/tpa.htm>
2. Chamberlin S., Activase (rTPA) and Acute Ischemic Stroke. Available from: URL, : <http://www.seaox.com/lz/lz16-a.html>
3. Robert K. Murray, Daryl K, Granner, Peter A. Mayes, Victor W, Rodwell, Harper's Biochemistry, Penerbit Buku EGC, edisi 24, Jakarta, 1997; 387-389.
4. Kattwinkel J, MD, FAAP. Textbook of Neonatal Resuscitation, 4th Edition. Edisi terjemahan Perinasia. Jakarta : 2001, 1-2
5. MacKenzie IZ, In Prospective 12 month study of 30 minute decision to delivery intervals for " emergency " caesarean section, BMJ 2001; 322 : 1334-5
www.insp.mx/biblio/alert/a10501/015.pdfviewashtml
6. Turgan.N, Boydak.B, Habif.S, Gultur.C, Senol.B, Mutafl.I, et al. Urinary hypoxanthine and xanthine levels in acut coronary syndromes. Int. J.Clin. Lab.Res (1999) 29:162-165.
7. Angel Chamorro, Victor Obach, Alvaro Cervera, Marian Revilla, Ramon Deulofeu, John H A Ponte ; Prognostic Significance of Uric Acid Serum Consentration In Patients Acute Ischemic Stroke, 2002; 33: 1048-1052 : Stroke is avialable at [http: // www. Stroke aha.org](http://www.Stroke.aha.org).
8. Budiarto Gunawan, dr, Prof, Sp.S(K). Pathophysiology of Ischemic Stroke, Simposium update on stroke management Jakarta 2001
9. Hoffbrand AV, Petit JE. Essential Haematology. Penerbit buku EGC. Edisi 2, Jakarta, 1979; 2-3
10. Bonita R, Epidemiology of Stroke, Lancet, 1992, 339; 342-347.
11. Misbah J, Jannis J, Kiemas LS; Stroke, Aspek diagnostik, patofisiologi, Manajemen, FKUI, 1999, 167-171.

12. Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn J, Hankey GJ; Stroke: A Practical guide to management, Oxford: Blackwell Science; 1-286; 548-552.
13. Wulf Droge; Free Radical in the Physiological control of cell Function, Germany, copy right 2002, the American Physiological Society, www.prv.org.
14. Hadinoto S., Pengelolaan stroke. Dalam Seminar Nasional Kesehatan. Semarang. 1999; 14-15
15. Sheno A, Phadke DK, in Uric acid nephropathy as on unusual cause of acute renal failure in neonate. Indian Pediatrics 2000; 37 : : 322 – 324.
16. Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Murata T, Araki T, in Changes in fetal plasma adenosine and xanthine concentrations during fetal asphyxia with maternal oxygen administration in ewes. Tohoku J. Exp. Med., 2000,192, 275-281. www.journal.med.tohoku.ac.jp/1924/192404.html.
17. Harris JC. In Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. Nelson Textbook of Pediatrics, 16 th Edition, 2000; 423-430.
18. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Alonso P, Montalvo J, et al. Early rediction of stroke severity: role of the erythrocyte sedimentationrate. *Stroke*. 1995;26:573–576.
19. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegneri T, et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;31:2295–2300
20. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities. *Stroke*. 1999;29: 635–639.
21. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148:131–139.
22. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron complexes: a new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J*. 1986;235:747–754.

23. Adam H., Davis P., Torner J., et al. NIH Stroke Scale Sefinitions. Available from URL,: <http://www.vh.org/Providers/ClinGuide/Stroke/Scaledef.html>
24. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Binarupa Aksara, Jakarta , 1995
25. Petunjuk Praktis Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2. PERKENI, 2001
26. The Seventh Report of Join National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII Report, 2003
27. Sacco LS. Pathogenesis Classification and Epidemiology of Cerebrovascular Disease. In: Rowland PL, (ed). Merrits Neurology, 5 ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000:217-231
28. Marieb NE. Human Anatomy and Physiology. California: The Benjamin Cunmmings Publishing Comp,Inc. 1989 : 681-621
29. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. ABI and 7 Years Ischemic Stroke Incidence : The ARIC Study. J Stroke 2001; 32(8)4-1721